

Malign kløe

Eit litteratursøk på korleis ulike typar cancer er assosiert med kløe

Randi Hauge Tengesdal

2013



Veileder: Jon Anders Halvorsen

Prosjektoppgåve

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

Abstract

Background: Pruritus, or itch, is defined as an unpleasant sensation of the skin leading to the desire to scratch. Pruritus is most commonly seen as a part of skin disease, but sometimes this bothering symptom can be a feature of malignancy. Malignant diseases are frequent, and approximately one in three Norwegians will get cancer during their lifetime.

Objective: The aim of the paper is to give an overview on pruritus associated with malignant disease and to discuss findings in the literature.

Method: The work is based on nonsystematic searches in PubMed, dermatological encyclopedias and other, web based resources.

Results: Some malignancies are associated with pruritus through various mechanisms, either as direct involvement of the skin, as part of paraneoplastic phenomena or because of invasive growth into organs or nerves. The extent to which pruritus is present is highly variable, but the incidence is high especially in some hematological malignancies and in those causing cholestasis. Pruritus is less frequently associated with cutaneous metastasis. The pruritus can have several different clinical presentations. Exact mechanisms are usually unknown, and treatment directed towards the malignancy will often reduce the symptom.

Conclusion: Itching can be a feature of different malignant diseases and can sometimes precede the diagnosis by months or years. Evaluating all pruritic patients for cancer is probably impossible, but after having excluded the normal causes of itching, an individual assessment should be made. Although the symptom is rare, knowledge about these findings may lead to an earlier diagnosis and to earlier treatment of cancer.

ABSTRACT.....	2
INNHALD	3
INNLEIING.....	4
FORMÅLET MED OPPGÅVA	4
METODE.....	5
1. KLØE VED INFILTRERANDE MALIGNITET I HUD	6
Primær hudkreft.....	6
Malignt melanom	6
Basacellekarsinom.....	7
Plateepitelkarsinom.....	8
Metastaser til hud.....	9
Kutane metastaser ved brystkreft	9
Kutane metastaser ved lungekreft.....	10
Kutane metastaser ved malignt melanom.....	10
Kutane metastaser ved kolorektal kreft.....	10
2. HEMATOLOGISK MALIGNITET	11
Polycytemia vera.....	11
Hodgkins lymfom	11
Sezarys syndrom og mykosis fungoides, kutane T-cellelymfom.....	12
Leukemi.....	13
Myelomatose	13
3. PARANEOPLASTISK KLØE	14
Paraneoplastisk kløe med hudaffeksjon.....	14
Dermatomyositt.....	14
Erytema gyratum repens	15
Dermatitis herpetiformis	15
Acanthosis nigricans.....	16
Paget's sjukdom og ekstramammær Paget's sjukdom.....	17
Pemphigus.....	18
Pyoderma gangrenosum.....	19
Sweet's syndrom	19
Paraneoplastisk kløe utan hudaffeksjon.....	19
Brystkreft.....	19
Prostatacancer.....	20
Ventrikkeltumor	20
4: KLØE VED INVASIVT VEKSANDE CANCER	21
Intrakranielle tumores hos vaksne	21
Hepatocellulært karsinom og kolangiokarsinom med kolestase	21
Analkreft	22
DISKUSJON	23
KONKLUSJON	25
KJELDER	26

Innleiing

Kløe, eller pruritus, blir definert som ei ubehageleg eller irriterande kjensle i huda som fører til eit ønske om å klø seg. Definisjonen går så langt tilbake som til 1660, då den blei introdusert av den tyske legen Samuel Hafenreffer (1).

Kløe er ei svært vanleg plage, og folkehelseundersøkelser frå Oslo viser at ca 9% av den vaksne befolkninga rapporterer kløe i huda siste veke (2). Kronisk pruritus varer definisjonsmessig meir enn 6 veker (3). Kløe kan vere eit svært plagsomt symptom og er assosiert med nedsett helserelatert livskvalitet og psykisk sjukdom (4, 5).

Årsakene til kløe kan grovt sett delast inn i følgande kategoriar (3):

- Dermatologisk årsak
- Systemisk årsak
- Nevropatisk årsak
- Psykogen årsak
- Blanda bilete
- Ukjend, eller anna årsak

Når ein pasient presenterar seg for ein klinikar med kløe, vil målet vere å finne årsaken til denne. Oftast skuldast kløa ein hudsjukdom, men ein sjeldan gong kan cancer vere årsaken, og dette er naturleg nok viktig å oppdage. Kløe ved cancer kan variere i utbreiing, karakteristika, vere del av spesifikk dermatose eller vere utan objektive funn i huden. Fleire moglege mekanismar ligg bak.

Om lag ein av tre får i løpet av livet ei kreftdiagnose (6). I 2010 fikk 28 000 nordmenn kreft. Vanlegast er prostatakreft, som utgjer i underkant av 15 % av krefttilfella årleg. Deretter følgjer bryst-, lunge- og coloncancer. I 2010 døydde 5164 kvinner og 5872 menn av kreft, hyppigast av lungekreft og tjukktarmskreft (6). Flest eldre rammast. 75% av dei som får kreftdiagnoser er over 60 år (6).

Formålet med oppgåva

Formålet med dette arbeidet er å gje ei oversikt over kløe som symptom ved malignitet. Ved hjelp av lærebøker og litteratursøk presenterast maligne tilstandar der kløe kan vere ein del av symptombiletet. Eg kjem ikkje til å ha særleg fokus på behandling av kløa. Eg har valt å presentere dei ulike sjukdommane i fire avsnitt slik det er gjort i boka Pruritus (7):

- Kløe som er assosiert med infiltrerande malignitet i huda. Her vil eg komme inn på ulike typar hudkreft og kreft som metastaserar til hud.
- Kløe som er assosiert med hematologisk malignitet.
- Kløe assosiert med cancer annan stad i kroppen, også kalla paraneoplastisk kløe. Her vil eg omtale paraneoplastiske dermatoser, som i nokre tilfeller kan klø. Det blir og omtala paraneoplastisk kløe utan hudaffeksjon.
- Kløe assosiert med invasiv vekst i andre organ, til dømes cancer i lever eller gallegangar som fører til kolestase.

Til slutt vil eg diskutere styrker og svakheiter i litteraturen eg har gått gjennom, og korleis ein som klinikar kan møte problemstillinga. Eg vil og prøve å komme med forslag til korleis ein kan betre kunnskapen om kløe og malignitet i framtida.

Metode

Artikkelen er basert på litteratursøk i PubMed, og bruk av oppslagsverk. PubMed er ein av dei største og viktigaste bibliografiske databasene innan medisin. Eg har, der det har vore mogeleg, tatt utgangspunkt i oversiktsartiklar. Slike oversiktsartiklar oppsummerar kunnskapen på ein gjeve felt, og bygger på sentral originallitteratur. Oversiktsartiklar vil òg ofte ha kvalitetssikra originalartiklane dei bygger på. I tillegg til oversiktslitteratur har eg lese originallitteratur, og har etter beste evne vurdert artiklane med tanke på kvalitet. Det er gjort usystematiske søk der søkeorda har vore "itch", "pruritus" og "cutaneous manifestations" i kombinasjon med dei aktuelle kreftdiagnosane. Artiklane som er tatt med i denne oppgåva er med på bakgrunn av skjønn og i samarbeid med veileder Jon Anders Halvorsen. Kun engelsk litteratur og litteratur som er tilgjengeleg i elektronisk fulltekst via Universitetet i Oslo er vurdert.

I tillegg til å ha lese vitskaplege artiklar, har eg nytta det dermatologiske oppslagsverket Rooks Textbook of Dermatology, utgåver frå 2004 og 2010. Eg har òg funne informasjon i internetbaserte, kvalitetssikra oppslagsverk, som Norsk Elektronisk Legehåndbok, BestPractice og UpToDate. Kreftregisteret er nytta for norsk kreftstatistikk.

Som introduksjon til temaet, til å kartlegge kva tilstandar som skulle omtalast og til å strukturere oppgåva, har eg tatt utgangspunkt i boka Pruritus av Laurent Misery og Sonja Ständer frå 2010.

Alle bilete er henta frå www.dermnetnz.org og er lasta ned 26.09.2013 og 02.11.2013.

1. Kløe ved infiltrerende malignitet i hud

Primær hudkreft

Med primær hudkreft meinast krefttypar som har sitt utgangspunkt i huda, vanlegvis frå keratinocytter eller melanocytter. Dei vanlegaste typane er malignt melanom, plateepitelkarsinom og basalcellekarsinom.

Malignt melanom

Malignt melanom utgår frå melanocytter i epidermis, slimhinne eller auge. Blant fleire undergrupper er superfisielt spredande melanom (ca 70%) og nodulært melanom (10-15%) dei vanlegaste (8). Malignt melanom er den kreftforma som har auka mest i Noreg dei siste 50 åra. Noko skuldast truleg auka diagnostikk. I 2009 fekk 692 menn og 721 kvinner i Noreg diagnosa (8).

Etiologi og patogenese. Malignt melanom kan utviklast frå benigne nevi, dysplastiske nevi og frå normal hud. Antal normale, atypiske og dysplastiske nevi korrelerar med risiko for å utvikle malignt melanom. Om lag 5-10% av tilfella skuldast genetiske forhold, mens UV-stråling er ein viktig årsak hos 2/3. Disponerande er mange nevi, dysplastiske nevi, gjentatte solforbrenningar, tidlegare malignt melanom, familiar opphopning og bruk av solarium. Hudtype 1 og 2 har større risiko for å utvikle malignt melanom enn andre hudtypar, og kvite har 10 gongar høgare risiko enn ikkje-kvite (8).

Klinikk. Pigmenterte lesjonar som endrar seg over kort tid, blør eller har ei avvikande utvikling, er malignitetssuspekte. Diagnostikk av suspekte lesjonar blir gjort etter klinisk vurdering og/eller dermatoskopi. Til den kliniske undersøkinga nyttast ofte ABCDE-kriteriane som vurderar asymmetri, border, color, diameter, elevation/evolution (8).

Kløe. ABCDE-kriteriane inkluderar ikkje kløe, men det er med som ein av fire minor features i *The Glasgow seven-point check-list* (9). To forskjellige studiar angjer begge at om lag ein av fire med malignt melanom opplever kløe (10, 11). Kløa blir beskrive som sporadisk, og kan komme og gå (11). Pasienten gnir lesjonen i staden for å klø (11) Malignt melanom i vulva har pruritus som eitt av hovudsymptoma (12).

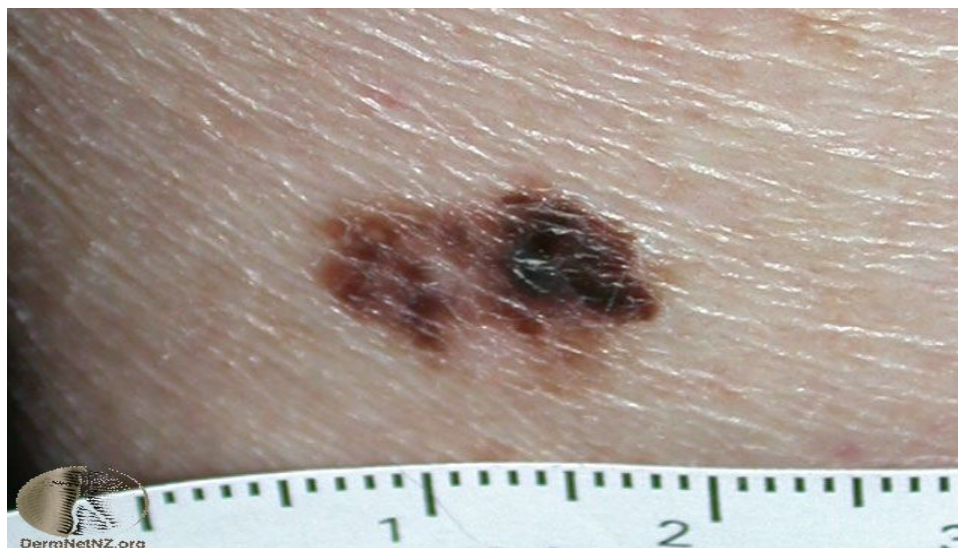


Figure 1 Malignt melanom

Basalcellekarsinom

Basalcellekarsinom (BCC) er ei malign transformasjon av keratinocytter i epidermis. Dette er vanlegaste krefttype i verda blant kvite. I Noreg er det berekna at det oppstår minst 12000 nye tilfeller kvart år. Tilstanden er ikkje meldepliktig til kreftregistret. Fleire undergrupper fins, desse er nodulær og ulcererande, infiltrerande eller skleroserande og superfisiell type (13). BCC metastaserer sjeldan, men kan vekse invasivt og destruere omkringliggande strukturar (14).

Etiologi og patogenese. Viktigaste årsak er kumulativ soleksponering. Denne gjer DNA-skade som igjen kan føre til malignitetsutvikling. Risikofaktorar er alder, soleksponering, lys hud med mange nevi og fregner, gjentatte solforbrenningar som born, røntgenstråling som born, bruk av solarium, stråle- eller arsenikkbehandling, immunsuppresjon, eksponering over tid for stoff som sot, tjære eller hydrokarbon (13). Tidlegare acne har ein beskyttande effekt (14).

Klinikk. Pasienten kjem gjerne med eit sår som ikkje vil gro eller ei sakteveksande hudendring på soleksponert hud. 80% av alle BCC er lokalisert til hovud eller hals. Typisk bilete er ein papel eller nodulus med perlemorsglinsande overflate og voldforma kant med teleangiektasier. Seinare kan lesjonen ulcerere sentralt (14). Evt kan tumor sjåast som eit plakk med anten ulcerasjonar og kruster, eller deskvamasjon (13).

Kløe. Gjennom eit pubmed-søk fins det lite informasjon om kløe ved BCC. Ein artikkel frå 2012 belyser temaet og påpeiker og at det ikkje er gjort studiar på kløe ved non-melanom hudkreft tidlegare. Resultata frå 478 spurte pasientar i denne studien viser at kløe er det vanlegaste symptomet ved både BCC og SCC, hos henholdsvis 33,4 % og 43,5% (15). Ein sjeldan gong oppstår det basalcellecarsinom på ikkje-soleksponerte stader, og særleg BCC i vulva kan gje lokalisert kløe hos så mange som 35% (16, 17).



Figure 2 Basalcellecarsinom

Plateepitelkarsinom

Plateepitelkarsinom (SCC) utgår frå keratinocytter i epidermis. Tilstanden kan sjåast som in situ, invasiv eller metastaserande sjukdom. I 2009 fekk 847 menn og 741 kvinner i Noreg sjukdommen (18).

Etiologi og patogenese. Kan utvikle seg frå aktiniske keratoser, frå leggsår og brannskadearr eller frå normal hud. Lesjonen oppstår som regel på soleksponerte områder. Sollys kan gje DNA-skade som igjen kan føre til tumorutvikling. Bowens sjukdom er ein in-situlesjon som ikkje har samanheng med aktinisk keratose eller kumulativ stråledose. Risikofaktorar er som for basalcellecarcinom, men i tillegg vil PUVA-behandling og HPV-smitte auke risiko for SCC (14).

Klinikk. Typisk er eit lettblødande sår på solskadd hud som ikkje vil gro eller ein knute i huden. Teikn på plateepitelcarcinom er ein ulcerasjon, ein hudtumor eller ei verrucøs forandring. Lesjonen kan vere hurtigveksande. Kanten vil ofte vere uregelmessig, asymmetrisk og elevert (14). Ofte vil ein sjå andre lesjonar og teikn til solskade (18).

Kløe. Som beskrive i avsnittet om basalcellecarcinom, blir kløe rapportert hos 43,5% av pasientar med SCC. I artikkelen som visast til, blir det i tillegg påpeika at smerte kan brukast til å skille SCC og BCC, då SCC er meir smertefullt (15).



Figure 3 Plateepitelcarcinom

Metastaser til hud

Om lag 5% av pasientar med kreft i andre organ får metastaser til hud (19). Av metastaserande kreftsjukdom er 10% kutane metastaser (19). Dei krefttypane som relativt sett vanlegvis metastaserar til hud er bryst-, lunge- og coloncancer, i tillegg til metastaser frå malignt melanom (19). Hos kvinner er kutane metastaser frå brystkreft hyppigast, og hos menn lungekreft (20) Krefttypane som oftast *debuterar* med kutane metastaser er lunge-, nyre-, og ovarialkreft (21). Eg har valt å ta for meg metastaser til hud frå brystkreft, lungekreft, malignt melanom og kolorektal kreft.

Kutane metastaser ved brystkreft

Sjå side 19 for nærare omtale av brystkreft.

Om lag ein av fire brystkreftpasientar får kutane lesjonar (22). Dei vanlegaste stadane for metastaser til hud er brystet og mage, men dei kan og oppstå på ekstremitetar og i hovud/halsregionen. Lesjonane viser stor variasjon, men dei vanlegaste er hudfarga, faste, dermale eller subkutane noduli på mellom 1 og 3 cm (22). Nodulus kan ulcerere og bli infisert (22). Alopecia neoplastica, teleangiektatisk karsinom, metastaser som liknar malignt melanom og carcinoma erysipelatoides er former for kutane metastaser som opptrer hyppig. I tillegg fins fleire mindre vanlege (22)

Kløe. Kutane metastaser kan ein sjeldan gong gje kløe. Teleangiektatisk karsinom blir beskrive som lilla papulovesiklar med dilaterte blodkar. Desse lesjonane kan klø (21). Det er og rapportert eitt tilfelle der metastasen presenterte seg som eit kløande plakk som likna kutan vaskulitt (21). Kløe ser ikkje ut til å vere eit vanleg symptom sidan det ikkje blir omtala i aktuell litteratur (21).



Figure 4 Kutane metastase ved brystkreft

Kutane metastaser ved lungekreft

Lungekreft er kreft i lunger og bronkier. 90% er bronkialkreft. Ein skil mellom småcella og ikkje-småcella lungekreft. I 2010 fekk 1559 menn og 1267 kvinner i Noreg diagnosen kreft i luftrør, bronkier eller lunge (23). Sigarettøyking er viktigaste etiologiske faktor og er ansvarleg for 80-90% av tilfellene. Dei resterande kan oppstå på bakgrunn av påverknad i arbeidet, radonstråling eller HPV-smitte (23). Vanlege symptom er hoste, hemoptyse, brystmerter, tung pust, trøttleik, vektta, residiverande infeksjonar eller heshet (23).

Kutane metastaser ved lungekreft er uvanlege samanlikna med andre metastaser ved lungekreft, men kan vere nyttig å kjenne til fordi lungekreft er så vanleg og fordi det kan vere presenterande symptom (24). 2-12% vil utvikle kutane metastaser (25). Vanlegvis vil metastasane vere lokalisert til brystvegg, abdomen og hovud/hals. Metastasane har ingen typisk klinisk presentasjon og viser stor variasjon (25). Kløe ser ikkje ut til å vere eit vanleg symptom sidan det ikkje blir omtala i aktuell litteratur (25).

Kutane metastaser ved malignt melanom

Sjå side 6 for omtale av malignt melanom. Av alle med metastaser frå malignt melanom, er om lag halvparten metastaser til hud (26). Lokalisasjonen er vanlegvis underekstremitetar, hovud, arm, ansikt eller fot (26, 27). Det vanlegaste er pigmenterte papler eller noduli, men metastasane kan ha mange presentasjonsformer og kan likne benigne lesjonar (26). Kløe ser ikkje ut til å vere eit sentralt symptom sidan det ikkje blir omtala i aktuell litteratur (26, 27).

Kutane metastaser ved kolorektal kreft

Dei fleste er adenokarsinom. I 2010 fekk 1284 menn og 1259 kvinner i Noreg diagnosen kolonkreft, medan 760 menn og 569 kvinner fekk endetarmskreft (28). Som regel utviklar denne type kreft seg frå adenom i tarmen. Genetiske og miljømessige faktorar er viktige for patogenesen (28). Presentasjon vil avhenge av tumorlokalisasjon. Svulst i kolon ascendens kan vere symptomfattig, medan tumor lenger distalt vil kunne gje blod eller slim i avføring, diare eller defekasjonssmerter. Tumor kan og gje ileus eller subileus og meir uspesifikke symptom som slappheit, vektta og endring i avføringsvaner. Ein kan og ha symptom eller funn på bakgrunn av anemi (28). Lookingbill *et al.* viser i ein artikkel frå 1993 at 18 av 413 med metastatisk kolorektal sjukdom hadde metastaser til hud, altså 4,4% (29). Som ved andre kutane metastaser, vil ein oftast finne noduli, ulcerasjonar, bullae eller fibrotiske prosessar (30). Kløe blir ikkje nevnt blant sentrale symptom (29-31). Kolorektal kreft kan føre til pruritus ani sannsynlegvis ved innvekst i regionale nerver, sjå side 22.

2. Hematologisk malignitet

Maligne hematologiske tilstandar omfattar cancer i blod, beinmarg eller lymfeknutar, og har utgangspunkt i ei av cellelinjene. Ved enkelte hematologiske neoplasmer er kløe eit vanleg fenomen og kan i somme tilfelle seie noko om vidare prognose. Under går eg nærare inn på polycythemia vera, Hodgkins lymfom, kutane T-cellelymfom, leukemi og myelomatose.

Polycythemia vera

Polycythemia vera (PV) er ein tilstand med auka erytrocyttmasse på grunn av malign myeloproliferativ sjukdom. Årleg får 25-100 personar i Noreg denne diagnosa og median alder ved diagnosetidspunkt er 60 år (32).

Etiologi og patogenese. Ofte er årsaken ukjent (32). Hos mange fins ein mutasjon i JAK2, ei tyrosin kinase. Mutasjonen vil resultere i konstant aktiv tyrosin kinase, og som følge av dette, vekstfaktor-uavhengigheit (33).

Klinikk. Symptom ved PV skuldast hovudsakleg hyperviskositet, som til dømes dyspne, hodepine, forvirring, svimmelheit eller brystmerter. Pasientane kan ha blødnings- eller tromboasetendens (32). Kløe er eit vanleg symptom. Funn er auka hemoglobinverdiar, lave EPO-verdiar og splenomegali (32).

Kløe. Ved PV er pruritus eit viktig klinisk symptom som opptrer hos om lag 42% (34), og kan gje betydeleg redusert livskvalitet (35). Kløen kan oppstå før, ved eller etter diagnosetidspunkt, og utløysast ofte ved kontakt med vatn, såkalla aquagen kløe (35-37). Som regel er det ingen synlege hudendringar (34). Predileksjonsstader er ekstensorsider av ekstremitetar, interskapulært og på bryst- og abdominalflate (38). Det fins mange teoriar kring mekanismane for kløen. Både genotype i forhold til JAK2V617F-mutasjon, antal basofile granulocytter, antal mastceller, mastcellefunksjon, antal blodplater, jernmangel og histamin har vore foreslått som mogelege forklaringar (35, 37-42).

Hodgkins lymfom

Hodgkins lymfom (HD) er ein type lymfekreft som kan opptre lokalisert eller spredt. I 2008 var antal nye tilfeller 118, 76 menn og 42 kvinner. Sjukdommen er hyppigast i aldersgruppene 15-34 og over 50 år (43).

Etiologi og patogenese. Årsaken er ukjent, men Epstein-Barr- og andre virus er mogelege etiologiske agens. Sjukdommen sprer seg i tidlege faser til nærliggande lymfeknutar. Seinare kan ein sjå hematologisk spredning (43).

Klinikk. Vanleg presentasjon er ein enkelt uøym, forstørre lymfeknute, ofte i halsregionen eller aksilla. 25% har ved første legebesøk allmensymptom som feber, vektta, nattesvette, kløe eller tap av energi (43). Andre symptom kan vere pusteproblem forårsaka av masser i mediastinum.

Kløe. Om lag 25-30% av pasientar med HD opplever kløe. Hos 5-10% vil kløe vere symptomet pasienten presenterar seg med, og det er rapportert at kløen kan vise seg så mykje som fem år før andre kliniske symptom på HD oppstår (44). Typisk er at kløen sit på nedre halvdel av kroppen, særleg på beina og at hudforandringane er ichtyosiforme (44). Kløa kan ha ein "brennande" komponent (44). Etter kvart vil kløa kunne bli meir generalisert og intraktabel (45). Kløa er generelt alvorlegare ved meir avansert sjukdom, og alvorleg kløe indikerar dårlegare prognose (44). Mekanismane

er ikkje klarlagt, men cytokinmiljøet som oppstår ved sjukdommen, kan vere årsaken (46).

Sezarys syndrom og mykosis fungoides, kutane T-cellelymfom

Kutane t-cellelymfom er ei samling tilstandar med forskjellige kliniske manifestasjonar (47). Felles er at t-cella som delar seg har affinitet til hud. Vanlegast blant desse er Mykosis fungoides, som utgjer om lag 50% (47). Sezarys syndrom er ein meir aggressiv leukemisk variant, der sirkulerande maligne (sezary-) celler kan påvisast perifert i blod (47). Om lag 10 personar i Noreg får diagnosen kvart år og 2/3 er menn (47). Sjukdommen utviklast vanlegvis rundt 60-årsalder (47).

Etiologi og patogenese. Etiologien er ukjent, men mikrober, yrkeseksponering og genetiske mutasjonar har vore vurdert som mogelege årsaker (47).

Klinikk. Vanlege funn er tørre, lett skjellande, velavgrensa hudendringar eller plakk, ofte lokalisert nedantil på trunkus og glutealregionen. Vanlegast er medialsida av lår, sete og bryst. Ein kan av og til sjå hyperkeratose i handflater og fotsålar (47). Hos 20% gjer sjukdommen tumordanning i hud og regional lymfeknutemetastase (47).

Kløe. Kløen kan gje betydeleg redusert livskvalitet og kan sjåast hos så mange som 88% av pasientane (48). Kløen kan vere permanent og kan forverrast av varme, vatn eller om kvelden, og karakteriserast som ei "brennande smerte" (49). Som regel vil det vere diffus affeksjon. Mange teoriar om mekanismane for kløe foreligg. På grunn av dårleg behandlingsrespons på antihistaminar, har ein tenkt seg andre potensielle mediatorar, både perifere, som interleukin, neuropeptid eller proteinaser, eller sentrale, som gastrinfrigjerande peptid eller opioidar (50).



Figure 5 Mycosis fungoide

Leukemi

Hovudtypane er akutt lymfatisk leukemi, kronisk lymfatisk leukemi, akutt myelogen leukemi og kronisk myelogen leukemi. Desse oppstår på bakgrunn av neoplastisk proliferasjon av celler frå myelogen eller lymfogen cellerekke. Insidens av alle leukemiar i 2010 var 959 i Noreg. Blant desse var 542 menn og 417 kvinner (51).

Etiologi og patogenese. I dei fleste tilfeller fins det ingen klar årsak. Når det gjeld kronisk lymfatisk leukemi kan det i nokre tilfeller finnast genetisk disposisjon (52). Medverkande faktorar kan vere tidlegare stråling eller cytostatikabehandling. Genetiske endringar vil gje endra cellefunksjon, og proliferasjon vil fortrenge normale celler og gje cytopeni i ei eller fleire cellelinjer (51).

Klinikk. Symptom frå cytopeni i ei eller fleire cellelinjer vil presentere seg som anemi med eventuell dyspne, trøttleik, hjertebank, blødning frå hud eller slimhinner eller auka infeksjonstendens. Funn kan vere redusert allmenntilstand, lymfeknutesvulst, hepatomegali, infeksjon, bleike slimhinner, hudblødning eller palpasjonsømheit over knoklar (51). Når det gjeld dei kroniske formene, kan desse vere asymptotiske i lang tid (52, 53).

Kløe. Det er rapportert om at opptil 5% av pasientar med leukemi har kronisk kløe (54). Kløe er vanlegare ved lymfocytisk enn ved granulocytisk sjukdom, og vanlegare ved dei kroniske formene (44). Leukemi kan vere assosiert med generalisert kløe eller dermatoser som klør, som granuloma annulare og erythrodermi.

Myelomatose

Myelomatose er ein sjukdom som karakteriserast av ein malign transformasjon av plasmaceller og ukontrollert vekst av desse. Plasmaceller er ein type b-celler, og ein klonal ekspansjon vil gje produksjon immunglobulin som kan påvisast ved elektroforese. Insidens i Noreg i 2010 var 377, noko fleire menn enn kvinner (55).

Etiologi og patogenese. Ukjent årsak. Klonal ekspansjon gjer anemi og seinare beinmargssvikt. Overproduksjon av immunglobulin kan gje nyresvikt (55).

Klinikk. Vanlege symptom er relatert til anemi, beinsmerter, hyperkalsemi, infeksjon og nyresvikt. Sjukdommen kan presentere seg som eit beinbrudd ved uvanleg lett traume. Vanlege funn er hudblødningar, bleik hud, dehydrering, utfall i perifere nerver og nerverøter, ømheit i bein og makroglossi ved amyloide nedslag (55).

Kløe. Erskine *et al.* rapporterar i ein artikkel frå 1977 to tilfeller der myelomatose presenterer seg som generalisert kløe (56). Nyare artiklar angjer og myelomatose som årsak til kløe, og kløen blir beskrive som generalisert og utan utslett (57, 58). Det skal og nemnast at myelomatose kan gje nyresvikt som kan resultere i uremisk kløe (55).

3. Paraneoplastisk kløe

Paraneoplastisk pruritus definerast som: Kløe som oppstår tidleg i eit naturleg forløp av ein kreftsjukdom, eller som til og med kan oppstå før sjukdommen (59). Kløen er ikkje forårsaka av at tumor komprimerar eller invaderar vev. Paraneoplastisk kløe forsvinn etter at tumor er fjerna (59). Under blir paraneoplastiske dermatoser som kan gje kløe omtala, og paraneoplastisk kløe utan synleg hudaffeksjon.

Paraneoplastisk kløe med hudaffeksjon

Dermatomyositt

Ved dermatomyositt er det inflammasjon i musklar og hud (60). Diagnostiske kriteriar inkluderar proksimal og symmetrisk muskelsvakheit, teikn til myositt ved biopsi, elevasjon av serum muskelenzym-nivå, typiske forandringar ved EMG og karakteristiske hudendringar (60). Sjukdommen er sjeldan og rammar hyppigast born mellom 5-14 år og vaksne i 40-års alderen (61). Kvinner er meir enn dobbelt så hyppig ramma som menn (62).

Etiologi og patogenese. Årsaka er ukjent, men ein antar at det dreier seg om autoimmune mekanismer. Teoriar foreslår bakteriar, virus, legemiddel, i tillegg til malignitet som utløysande årsaker (61).

Klinikk og kløe. Ved typisk dermatomyositt presenterer pasienten seg med symmetrisk og proksimal muskelsvakheit som gjer trappegang, eller det å reise seg frå stolar problematisk (63). Hudendringane er typisk eit raudlilla heliotropt erytem i ansiktet, særleg rundt augene, i tinning og panne. Poikilodermi og fotosensitivitet er vanlege funn. Gottron's papler er små, flate, raudlilla paplar og plakk lokalisert over fingerknokane og rundt neglene (62). Andre neglendringar som kan sjåast er periunguale teleangiektasiar og dystrofi av neglbandet (63). Kløe er eit vanleg symptom ved dermatomyositt (63, 64). I ein studie av 20 pasientar med den juvenile formen for dermatomyositt, viste det seg av 38% hadde kløe. Mekanismen for kløe er ikkje kjent, men ein trur den kan komme av inflammasjon som oppstår i huda (63, 64). Dei første åra etter at diagnosa er stilt, er det anbefalt å ta årlege kontrollar for å avdekke eventuell malign sjukdom (61).

Cancerrelasjon. Om lag 26% av vaksne pasientar med dermatomyositt har ein malignitet. Primærtumor sit oftast i lunge, bryst, ovarier, mage, rektum, nyre eller testikkel. Dermatomyositt kjem *før* neoplasmen i heile 40% av tilfellene, samtidig i 26% av tilfellene og etter hos 34% (62).



Figure 6 Gottron's papler ved dermatomyositt

Erytema gyratum repens

Erytema gyratum repens er ei dermatose som gjer ringforma lesjonar. Tilstanden er sjeldan, men vanlegare hos menn enn hos kvinner. Oppstår som regel etter 70 års alder (19).

Etiologi og patogenese. I 80% av tilfellene vil årsaken vere underliggande kreftsjukdom. Patogenesen blir antatt å vere immunmediert (19).

Klinikk og kløe. Hudlesjonane er ringforma eller bølgeforma, erytematøse og ofte palpable. Deskvamasjon kan sjåast langs dei perifere kantane. Heile overkroppen kan vere involvert (19). Lesjonane migrerar som regel 1 cm per dag. Kløe er vanleg og rapporterast hos opptil 50% av pasientane (65). Det kan og sjåast ichtyose og bulladanning i erytemet (19).

Cancerrelasjon. Som nevnt over er 80% av tilfellene assosiert med kreft. Hos om lag 1/3 vil det dreie seg om lungekreft (65). Sjeldnare dreier det seg om mage, øsofagus, urogenitalsystemet, bryst, pancreas eller hematologiske tilstandar (19).



Figure 7 Erytema gyratum repens ved carcinom i ventrikkel

Dermatitis herpetiformis

Dermatitis herpetiformis er ein kløande hudsjukdom som karakteriserast av vesiklar eller paplar symmetrisk lokalisert på ekstensorsider av ekstremitetar, på setet, i nakken og i hodebunnen (60). Ekskoriasjonsmerker kan vere einaste funn (19). Sjukdommen er relativt sjeldan, men vanlegast i Skandinavia der tal frå Sverige og Finland viser ein prevalens på henholdsvis 39 og 66 per 100000 (66).

Etiologi og patogenese. 80% av dei med dermatitis herpetiformis har samme HLA-typer ein finn ved cøliaki. Ein tenker seg at autoantistoff produsert i tarmen slår seg ned mellom epidermis og dermis og gjer opphav til ein inflammasjonsreaksjon med nøytrofile og eosinofile granulocytar (67). Immunfluoresens viser nedslag av IgA i overgangen mellom epidermis og dermis (60)

Klinikk og kløe. Pasientar med denne tilstanden presenterar seg med intens kløe og hudmanifestasjonar som nevnt over, i tillegg til ekskoriasjonsmerker og erytem. Nokre kan ha symptom frå tarm (66). Lesjonane er intenst kløande eller brennande, og kløe er vanlegvis det presenterande symptom (19). Mekanismane for kløe er ukjende, og ein veit ikkje kvifor dapson, som er standardbehandling i tillegg til glutenfri diett, er effektivt (67).

Cancerrelasjon. Dermatitis herpetiformis har i tillegg til cøliaki vore assosiert med gastrointestinale og hematologiske neoplasmer, særleg non-Hodgkins T-cellelymfom frå tynntarm (60), men det fins og studier som tilbakeviser denne assosiasjonen (68).



Figure 8 Dermatitis herpetiformis

Acanthosis nigricans

Acanthosis nigricans (AN) er ein tilstand der hud blir hyperpigmentert og hyperkeratinisert (69). Tilstanden er assosiert med overvekt og insulinresistens (70). Malign AN er sjeldan, ein kan sjå tilstanden hos 2 av 12000 cancerpasientar (70).

Etiologi og patogenese. AN har fleire årsaker, men felles er at ein får ei stimulering av ein vekstfaktorreseptor av typen tyrosin kinase. Ein tenker seg at overvekt, hyperinsulinemi eller tumor frigjer vekstfaktorar som stimulerar denne reseptoren som igjen aktiverar signaliseringsvegar i keratinocytter og fibroblastar i epidermis (69, 71).

Klinikk og kløe. Det fins fleire former for AN. Klinikken er lik, men vil vise seg i forskjellig grad og utbreiing (69). Hud som særleg affiserast er aksillane, dorsalt og lateralt på nakken, i anogenitalområdet og lyske (69). Tidlege endringar er ei mørkpigmentering og fortjukking av huden som palperast hardare enn frisk hud. Etter kvart kan det danne seg vorteliknande utvekstar, og hudlinjene blir aksentuert (69). Malign AN karakteriserast av alvorlegare og meir utbredde endringar som oppstår akutt og sprer seg raskt (71). Lokalisert eller generalisert kløe kan særleg sjåast ved

malign AN (71). Ein studie viste av 40% av 90 pasientar med malign AN hadde generalisert kløe (59).

Cancerrelasjon. Vanlegvis dreier det seg om eit adenokarsinom. Ofte frå ventrikkel, men andre typar tumores kan sjåast, som øsofagus, rektum, bronkus, urinvegar, gallegangar eller tyreoida (69). Plateepitelkarsinom, sarkom og hematologisk malignitet er og assosiert med malign AN (71). AN kan presentere seg så mykje som 5 år før andre symptom oppstår (69).



Figure 9 Acanthosis nigricans

Paget's sjukdom og ekstramammær Paget's sjukdom

Paget's sjukdom er ein tilstand der maligne celler frå eit intraduktalt karsinom i brystet migrerar til epidermis i overliggande hud (19). Ved ekstramammær sjukdom, som kan oppstå med eller utan underliggande tumor, oppstår sjukdommen på områder med apokrine kjertlar, som aksille, vulva og anogenitalområdet (19). Ekstramammær Paget's sjukdom delast i primær og sekundær form. Den primære formen, som utgjør 75% av tilfellene av ekstramammær Paget's, oppstår som følge av ein primær intraepidermal neoplasme. Den sekundære formen er dei resterande 25% som oppstår på bakgrunn av eit underliggande adenokarsinom (19). Både Paget's og ekstramammær Paget's er sjeldne tilstandar. Paget's oppstår i under 3% av brystkrefttilfeller. Vanlegast for begge sjukdommane er at dei oppstår hos kvinner rundt 50-60 år (19).

Etiologi og patogenese. Årsaken til Paget's og ekstramammær Paget's er maligne celler i epidermis (19). Grunnen til spredning av kreftcellene ved Paget's og sekundær ekstramammær Paget's er ukjent, men ein tenker seg at endring i kjemotakse kan ligge bak (19).

Klinikk og kløe. Det første teiknet på Paget's sjukdom er ofte eit område på brystet som kan klø, prikke eller brenne. Det kan vere blodig eller serøs sekresjon og ein kul kan somme tider kjennast i brystet (72). Hudendringane vil utvikle seg sakte, men vil etter kvart få ein eksematøs utsjånad. Brystvorte, areola og seinare huda på brystet vil vere erytematøs, krustebelagt og fuktig (72). Lesjonen er skarpt avgrensa og kanten kan vere elevert. Ekskoriasjonsmerker kan sjåast og enkelte områder kan vere ulcerert (72). Kløe, brenning eller smerte blir beskrive som eit framtrédande symptom hos 25% av pasientane med Paget's sjukdom (73). Ekstramammær Paget's liknar Paget's ved at lesjonen er skarpt avgrensa, erytematøs og krustebelagt. Vanlegaste lokalisasjon er vulva, skrotum, penis, aksille eller det perianale området (19). Kløe er vanleg og lesjonen kan ha ekskoriasjonsmerker, vere lichenifisert eller hyperpigmentert (72).

Cancerrelasjon. Dei fleste tilfeller av Paget's sjukdom oppstår som følge av eit duktalt karsinom i bryst (19). Ekstramammær Paget's oppstår som følge av ein neoplasme i epidermis eller eit underliggande adenokarsinom, oftast i cervix eller rektum (19).



Figure 10 Paget's sjukdom på areola

Pemphigus

Pemphigus er ei gruppe sjeldne sjukdommar der det dannast intraepidermale blemmer på grunn av autoantistoff mot intercellulære adhesjonsmolekyl (74). 50-70% har orale slimhinnelesjonar som kan oppstå månader før andre hudendringar (74). Dei fleste utviklar hudmanifestasjonar, ofte utbreitte. Predileksjonsstader er hovud, ansikt, aksiller, lysker og trykkpunkt (74). Blemmer med klar væske oppstår på normal eller erytematøs hud, sprekk og etterlet seg smertefulle erosjonar (74). Kløe er ikkje beskrive som eit vanleg symptom (75), sjølv om enkeltkasuistikkar med kløe er

rapportert (76). Det er rapportert kløe ved paraneoplastisk pemphigus ved eitt tilfelle av Casteman's disease, ein lymfoproliferativ neoplasme (77) og eit anna tilfelle med generalisert kløe og thymom (78). Paraneoplastisk pemphigus kan sjåast ved fleire typar neoplasmer. Vanlegast er b-celle lymfoproliferative tilstandar, men kan og sjåast ved thymom, sarkom og karsinom (74). I 2/3 av tilfellene vil hud- og slimhinneendringane oppstå etter neoplasmen har blitt påvist (74).

Pyoderma gangrenosum

Pyoderma gangrenosum er ein sjeldan, ikkje-infeksiøs, ulcererande nøytrofil dermatose som i minst 50% av tilfellene oppstår på bakgrunn av underliggende systemsjukdom. PG kan vere uttrykk for malignitet. Oftast hematologiske sjukdommar, men og solide tumores. Særleg akutte myelogene leukemiar, myeloproliferative sjukdommar og monoklonale gammopatiar er assosiert med PG. Ved gjennomgang av litteraturen finn eg ikkje noko dokumentasjon på at kløe er eit sentralt symptom ved denne tilstanden (79, 80).

Sweet's syndrom

Sweet's syndrom er, som pyoderma gangrenosum, ei nøytrofil dermatose der om lag 50% av tilfellene skuldast underliggende sjukdom. 20-25 % skuldast underliggende malignitet, oftast hematologiske neoplasmer og særleg akutt myelogen leukemi (80). Solide tumores kan og sjåast, td i genitalia, urinvegar, bryst og GI-traktus. Sweet's syndrom kan vere første manifestasjon og kan komme månader og år før andre cancersymptom (80). Kløe har blitt rapportert ved Sweet's syndrom (81, 82), men dette er enkeltkasuistikkar og ikkje presentert i større talmaterialer.

Paraneoplastisk kløe utan hudaffeksjon

Brystkreft

Brystkreft er den vanlegaste kreftform blant kvinner og utgjer 22% av alle krefttilfeller blant desse (83). Om lag 2700 norske kvinner får diagnosen kvart år og gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er 60 år (83). 99% er karsinom. Av desse utgjer infiltrerande duktal type 70-80% og infiltrerande lobulær type 10-20% (83).

Etiologi og patogenese. Årsaken til brystkreft er i 90% av tilfellene ukjent, men sannsynlegvis multifaktoriell (83). Eksponering for østrogen ser ut til å vere ein risikofaktor. Genetiske forhold spelar ei vesentleg rolle i 5-10% av tilfella (83).

Klinikk og kløe. Pasienten presenterar seg som regel med ein kul i brystet. Sjeldnare manifestasjonar kan vere brystmerter, væsking frå brystvorte, hudendringar eller ulcerasjonar. I aukande grad blir brystkreft oppdaga i asymptomatisk stadium ved mammografiscreening (83). Symptom på metastasering kan vere dyspne, ryggmerter, icterus og vekttaap (83). Kløe ved brystkreft blir beskrive i fleire artiklar (84, 85). Kløen blir ved adenokarsinom generelt beskrive som moderat og lokalisert til pretibiale områder, innside av lår, øvre del av thorax, skuldre og ekstensorsider på overekstremitetar. Som regel er kløa ikkje generalisert og huden er utan eksoriasjonsmerker eller andre lesjonar (85). Det er og blitt beskrive ein paraneoplastisk nevropati ved brystkreft der 5 av 9 pasientar opplevde kløe som eit framtrekande symptom (84). I tillegg opplevde desse pasientane andre neurologiske utfall (84). Brystkreft kan og gje direkte tumorspredning til hud, Paget's sjukdom,

som kan gje kløe. Dette blir omtala side 17-18. Hudmetastaser frå brystkreft kan og gje kløe, sjå side 9.

Prostatacancer

Prostatakreft er den vanlegaste krefttype blant norske menn og insidensen er aukande. I 2008 fekk 4168 norske menn denne diagnosen (86). Oftast dreier det seg om eit adenokarsinom (86).

Etiologi og patogenese. 42% av tilfellene av prostatakreft er vist å kunne tilskrивast arv. Svarte har høgare risiko for å få sjukdommen enn kvite, og kvite har større risiko enn asiatar (86).

Klinikk og kløe. Lokalisert sjukdom er som regel asymptomatisk, men med auka PSA og av og til palpabel tumor (86). Lokalavansert sjukdom kan gje vannlatingsproblem og smerter i underlivet, i tillegg til forhøga PSA og palpabel tumor. Ved metastatisk sjukdom kan ein i tillegg til symptoma på lokalavansert sjukdom ha skjelettsmerter, kvalme, asteni og anemi (86). Kløe ved adenokarsinom generelt er beskrive (85). Som ved adenokarsinom i bryst blir kløen beskrive som moderat og med karakteristisk utbreiing. I ein større oversiktsartikkel om paraneoplastiske syndrom ved prostatakreft er ikkje kløe nevnt (87). Dermatomyositt er vanlegaste paraneoplastiske dermatose ved denne type cancer.

Ventrikkcancer

Kreft i magesekken er adenokarsinom i 95% av tilfellene (88). I Noreg var antal nye tilfeller i 2010 306 menn og 176 kvinner. På verdsbasis er ventrikkcancer nest hyppigaste årsak til kreftdød og insidensen er aukande. Median alder ved diagnosetidspunkt er 74 år (88).

Etiologi og patogenese. Årsaka til ventrikkcancer kan sjåast på som eit samspel mellom genetisk disposisjon, infeksjon og kosthald (88). H.pylori ser ut til å vere ein nødvendig, men ikkje tilstrekkeleg faktor for utvikling av ventrikkcancer. Disponerande faktorar er alder, mannleg kjønn, sigarettøyking, atrofisk gastritt, salt mat, H.pylori, lite inntak av frukt og grønnsaker og tidlegare Billroth II-reseksjon (88).

Klinikk og kløe. Pasienten kan i tidlege faser presentere seg med dyspepsi og sure oppstøt. Seinare kan vektta, slapphet, generell sjukdomskjensle og anoreksi vere dominerande symptom. Ulcererande lesjonar kan gje hematemese og anemi. Pylorusobstruksjon kan gje postprandialt oppkast, og tumor i nedre øsofagus kan gje dysfagi (88). Tilfeller av kløe ved kreft i ventrikk blir nevnt i fleire artiklar (85, 89), men dette er enkelttilfeller og ikkje større talmaterialar. Dermatoser som klør, og då særleg acanthosis nigricans, er assosiert med cancer i ventrikk (69).

4: Kløe ved invasivt veksande cancer

Nedanfor presenterast tilstandar som kan gje kløe på bakgrunn av invasiv cancertekst. Dette kan enten dreie seg om tumorvekst som stenger for gallegangar og gjer kløe på grunn av kolestase, eller det kan dreie seg om forskjellige typar invasiv vekst i hjernen. Til slutt kan kløe forårsakast av innvekst i regionale nerver.

Intrakranielle tumores hos vaksne

Svulstar som utgår frå hjernehinne, hjernevev, hjernenenerver eller hypofyse reknast som primære intrakranielle tumores. Antal nye tilfeller av primære intrakranielle svulstar i 2008 var 389 menn og 493 kvinner. Høgast insidens er i alderen 65 til 79 år (90). Metastaser til hjerne er vanlegare og 20-40% av pasientar med ekstrakranial cancer vil få påvist slik metastase (90).

Etiologi og patogenese. Bortsett frå genetisk disposisjon er ioniserande stråling einaste risikofaktor som sikkert er assosiert med utvikling av intrakranielle svulstar. Enkelte genetiske sjukdommar, som til dømes nevrofibromatose er assosiert med auka risiko for intrakranielle neoplasmer (90).

Klinikk og kløe. Intrakranielle svulstar kan presentere seg på mange forskjellige måtar alt etter lokalisasjon, utbreiing og type (90). Hyppigaste debutsymptom er eit epileptisk anfall. Trykkaue kan gje symptom som hovudverk på morgonen, kvalme, oppkast og svimmelheit. Andre nevrologiske utfall kan sjåast (90). Hypofysesvulstar kan føre til hypersekresjon av hormon (90).

Ein studie frå 1974 viser at blant 77 undersøkte pasientar, hadde 24 personar hudaffeksjon og 13 hadde kløe. Av desse 13 hadde 7 generalisert kløe, og dei resterande 6 hadde kløe rundt begge nesebor (91). Felles for desse 6 var at dei hadde avansert sjukdom som infiltrerte basis av 4. ventrikkel. Artikkelen antyder at denne kløen rundt nesen kan oppfattast som patognomonisk for avansert hjernetumor (91).

Hepatocellulært karsinom og kolangiokarsinom med kolestase

Maligne prosessar i lever er oftare metastaser enn primær levercancer, hepatocellulært karsinom. Kolangiokarsinom kan òg gje kolestase, så eg omtaler derfor denne. Cancer i pankreashovud blir ikkje omtala spesifikt, men kan òg gje kløe ved avklemming av gallegangar. I 2010 fekk 125 menn og 75 kvinner i Noreg diagnosen primær leverkreft, og 92 menn og 103 kvinner kreft i galleblære eller gallegang (92).

Etiologi og patogenese. Hepatocellulært karsinom utgår frå hepatocytar og oppstår i 80% av tilfellene i ei cirrhotisk lever som følge av kronisk leversjukdom. Risikofaktorar for cirrhose er kronisk hepatitt b- eller c-infeksjon, hemokromatose, høgt alkoholforbruk, ikkje-alkoholisk fettleversjukdom eller alfa-1-antitrypsinmangel (93). Kolangiokarsinom er i 95% av tilfellene adenokarsinom utgått frå gallevegsepitel. Disponerande faktorar er primær skleroserande kolangitt, infeksjonar, fibropolycystisk leversjukdom, kjemiske karsinogen og intrahepatiske gallesteinar (94). Levermetastaser oppstår som regel frå svulstar i gastrointestinaltraktus, lunger eller bryst (95).

Klinikk og kløe. Pasientar med hepatocellulært karsinom kan presentere seg med smerter under høgre kostalbue, nedsett appetitt, vekttao og subfebrilia (93). Pasientar med kolangiokarsinom vil ha ikterus, lette smerter i epigastriet, steatore og vekttao (94).

At kolestase kan gje kløe er velkjent. Kløen kan oppstå før pasienten blir ikterisk og er ofte mest uttalt akralt og på stader med klede tett på huda (19). Symptomet er ofte verst om natta (19). Ved alvorleg forverring av leverfunksjon kan kløa forsvinne (19). Mange teoriar fins om årsaka til kløa. Det er naturleg å tenke at opphoping av gallesalt er grunnen, men ikkje alle med kolestase klør, og nokon opplever spontan betring. Kløeintensitet korrelerar heller ikkje med mengd sirkulerande gallesalt (96). Steroider og metabolittar frå desse, kan spele ei rolle. Endogene opioider kan og vere ein årsak, sidan behandling med opioidantagonistar har vist seg effektivt (96). Imidlertid har det ikkje blitt vist samband med kløeintensitet og opioidnivå (96). Nivå av histamin har blitt målt høgare hos pasientar med kronisk kolestatisk leversjukdommar, men sidan antihistaminar har liten effekt, er det usannsynleg at dette er ein viktig mediator (96). Serotonin ser heller ikkje ut til å vere ein viktig mediator, men kan spele ei rolle i sentralnervøs persepsjon av kløen. Andre mediatorar som er vurdert er endokannabinoider, endovanilloider, GABA og gastrinfrigjerande hormon, men deira rolle er fortsatt uavklart (96).

Analkreft

Kreft som er lokalisert frå analopning og til indre lukkemuskel, om lag 4-5 cm opp frå analopninga. 40-50 menneske får diagnosen i Noreg kvart år, dobbelt så mange kvinner som menn. Alder ved diagnosetidspunkt er 50-60 år (97).

Etiologi og patogenese. I 75% av tilfella dreier det seg om plateepitelkarsinom. HPV er ein av dei viktigaste årsaksfaktorane, særleg dei onkogene typane 16 og 18 (97). Personar med mange seksualpartnarar og røykarar er utsette for å få analkreft. Enkelte plateepitelkarsinom utviklast i forbindelse med kroniske betennelsar, som fistlar eller anale kondylom (97).

Klinikk og kløe. Hovudsymptoma er smerter og blødning. Andre symptom er lekkasje av slim eller avføring, perianal kløe eller eksem. Ved klinisk undersøking ser ein vanlegvis ei fortjukka, raud slimhinne, med noko ujamn overflate. 40% vil ha tilsynelatande intakt slimhinne med palpabel underliggande knute. Ein kan sjå sårdanning med typiske furer eller fissurar. Hos om lag 40% vil såret ha ein forhøga, indurert kant (97). Eksofytisk, blomkålliknande tumor fins hos 20% (97).

Perianal kløe, pruritus ani, kan forekomme ved både anal og kolorektal kreft og kan misforståast som hemoroideplager. Av kolorektale og anale årsaker til pruritus ani, er kreft i kolon, rektum eller anus ansvarleg for 23% av tilfellene (98). Denne artikkelen angjer og leukemi som ein årsak til pruritus ani (98). Ved analkreft kan kløen oppstå fleire år før kreftdiagnosen stillast (98). Kløen ved pruritus ani kan vere frå mild til intens, og kan vere hemmande og føre til depresjonar dersom den er alvorlig og persisterande (99).

Diskusjon

Generelt. Mitt hovudfunn i arbeidet med denne oppgåva er at mange maligne sjukdommar har kløe som ein del av symptombiletet, men færre har kløe som eit sentralt symptom. Kløen kan oppstå når som helst i forløpet og kan føregå andre symptom med månader og år. For paraneoplastiske dermatoser som klør gjeld definisjonsmessig at paraneoplasien og kreftsjukdommen skal ha eit ganske parallelt forløp (100).

Det varierar kor hyppig kløe opptrer ved dei ulike maligne sjukdommane. Visse typar malignitet syns å gje opphav til karakteristiske typar kløe og ledsagande hudendringar. Dokumentasjonen av kløe ved maligne sjukdommar varierande og ofte av lav kvalitet og det er behov for å kartlegge dette betre.

I kapittel 1 har eg sett nærare på primær hudkreft og finn at alle dei tre vanlegaste hudkrefttypane kan gje kløe. Imidlertid fins det ikkje mykje og god dokumentasjon på dette. Mills *et al.* er av dei første til å sjå på rater for smerte- og kløeintensitet ved ikkje-melanom hudkreft, og denne artikkelen er frå 2012. Kløe ved kutane metastaser verkar ikkje å vere vanleg. Eg har tolka det at kløe ikkje blir nevnt som symptom, som at det ikkje er vanleg forekommande.

Kapittel 2 omhandlar kløe ved hematologisk malignitet. Av alle sjukdomsgrupper eg har sett nærare på, verkar kløe å vere vanlegast ved desse, og ved fleire av tilstandane er kløe veldokumentert. Det skal nemnast at fleire av sjukdommane er svært sjeldne. Kløe verkar å vere eit vanleg symptom særleg ved kutane t-cellelymfom, polycythemia vera og Hodgkins lymfom. Her fins det mange og gode studier som beskriv kløe både kvalitativt og kvantitativt. Karakteristika beskrivast, som aquagen kløe ved polycythemia vera og ichtyosiforme hudendringar på nedre del av kroppen ved Hodgkins lymfom. Kløen er generalisert, og ein trur at til no ukjende sirkulerande mediatorar er årsaken.

Kapittel 3 om paraneoplastisk kløe delast inn i kløe med og utan hudaffeksjon. Paraneoplastiske dermatoser er i varierande grad assosiert med kreftsjukdom. Til dømes vil så mange som ein av fire med dermatomyositt ha eller få ein malign sjukdom, og kløe er eit vanleg symptom. Paraneoplastisk kløe utan hudaffeksjon omtalar kreft i bryst, ventrikkel og prostata. Kløen blir beskrive med karakteristisk lokalisasjon og kan variere i intensitet. Huda er som regel utan primærlesjonar. Det verkar som paraneoplastisk kløe med hudaffeksjon er betre beskrive enn paraneoplastisk kløe utan hudaffeksjon. Årsaka kan vere lite fokus blant behandlarar, forskarar eller legar, at tilstandane er sjeldne eller ein kombinasjon.

I kapittel 4 har eg sett nærare på kløe ved invasivt veksande cancer. Mekanismane for kløen her er forskjellige. Avklemming av gallegangar vil gje gallestase og kløe på bakgrunn av foreløpig ukjende mediatorar. Ved hjernetumor har ein funne kløe rundt nesebor, noko artikkelforfattarane hevdar kan vere patognomonisk for denne type tumor. Kanskje veks tumor inn i delar av sentralnervesystemet viktige for persepsjon og bevisstgjerjing av kløe. Plassert i dette kapitlet er òg avsnittet om analkreft. Mekanismen for kløen her er mest sannsynleg innvekst i regionale nerver.

Vurdering av litteraturen. Nokre av artiklane har vore av eldre dato, enkelte så langt tilbake som 60- og 70-talet. Enkelte artiklar har nok hatt for få pasientar i sitt talmateriale til å kunne trekke generelle slutningar. Ofte har eg berre klart å finne enkeltkasuistikkar. For nokre tilstandar har det vore vanskeleg å finne dokumentasjon på kløe som ledsagande fenomen i det heile tatt. Der kvantitative mål fins, fins ofte ikkje kvalitative mål, som utbreiing, karakteristika og hudendringar. Boka Pruritus presenterar ei rekke maligne tilstandar som skal vere assosiert med kløe, men eg finn lite dokumentasjon når eg ser grundigare på enkelte av desse. Eg stiller spørsmålsteikn ved delar av kunnskapsgrunnlaget i boka då noko av dette baserar seg på rapportar om enkeltpasientar.

Gitt at søka i PubMed var riktig utført, var det for mange tilstandar vanskeleg å finne informasjon om kløe som ledsagande symptom. Kanskje var søkeorda ikkje treffande eller kanskje eg ikkje leitte grundig nok, men eg trur heller at kløe kanskje er eit forsømt symptom og at det tradisjonelt har vore meir fokus på smerte. Mange gongar er ikkje kløe assosiert med tilstanden, eller kanskje behandling av malignitet kjem i gang så raskt at kløe ikkje er framtreidande. Der eldre artiklar og artiklar med enkeltkasuistikkar er tatt med, er det eit uttrykk for manglande ny og meir omfattande litteratur. Ein del av tilstandane i kapitlet om malignitet i boka Pruritus har eg latt vere å omtale fordi dokumentasjonen verkar å vere for svak. Ved tilstandar der kløe er hyppig assosiert med malignitet, som ved polycytemia vera, Hodgkins lymfom eller kolestase, er kløe godt beskrive både kvantitativt og kvalitativt. Mange teoriar kring mekanismane for kløen fins. I boka Pruritus blir det nevnt at dei fleste med kløe heller ville hatt smerte, om dei kunne velge.

Vidare. For betre kunnskap om temaet i framtida trengs ytterlegare forskning. Ein observasjonsstudie av typen case-control kunne vore egna for å kartlegge forkomsten av kløe ved dei enkelte tilstandane samanlikna med kløe i normalbefolkninga. Dette kunne fortalt noko om kløe faktisk er hyppigare ved ulike kreftsjukdommar. Det hadde òg vore interessant med kvalitative mål på kløen ved dei enkelte tilstandane, som utbreiing, hudendringar, karakteristika og intensitet. For å få eit korrekt bilete av problemet, vil studiar med ein viss størrelse vere viktig sidan symptomet er relativt sjeldant.

Implikasjonar. Det viser seg vanskeleg å talfeste kor mange pasientar med kløe som har eller vil utvikle malignitet. Kløe er eit vanleg symptom i den generelle befolkninga og årsaken er ofte ukjent. Altså må ein alltid stille spørsmål ved kasuistikkar med cancer som beskriv kløe, om kløen er ein følge av kreftsjukdommen eller om det er eit tilfeldig ledsagande symptom. Mindre studiar antyder at under 10% av pasientar med idiopatisk generalisert kløe har ein malignitet (59). Dette vanskeleggjer generelle retningslinjer for legen. I ein klinisk kvardag må ein vurdere kvar pasient på eit individuelt grunnlag. Alder, risikofaktorar, anna symptomatologi, uspesifikke kreftsignal som slappheit, feber, vekttao og nattesvette er faktorar som bør takast med i betraktning. Ein bør vere klar over at kløe *kan* vere eit symptom som kan sjåast i forløpet av ein kreftsjukdom, og sidan kløe kan oppstå før kreftsjukdommen, bør ein følge opp pasienten regelmessig. Kunnskapar om paraneoplastiske dermatoser og karakteristika ved enkelte former for malignitet kan lette utredninga. Fleire av artiklane eg har lese konkluderar med at kløe i seg sjølv ikkje er indikasjon for vidare malignitetsutredning (44, 89), medan andre argumenterar for undersøking av lever- og

gallegangar (101). Lee *et al.* presenterar ei algoritme, der ein etter å ha utelukka vanlegare årsaker til kløe, som eksem eller nyleg oppstart av nytt medikament, går vidare med blodprøver og grundigare utredning (57). Ved hudlesjonar med uklar årsak som ikkje responderar på behandling, vil hudbiopsi vere sentralt i utredning for å fastslå diagnose.

Konklusjon

Kløe kan vere ein del av symptombletet ved mange maligne tilstandar og denne kan opptre før, ved eller etter diagnosetidspunktet. Kløen kan vere lokalisert eller generalisert, utan ledsagende hudfunn, eller som ledd i ei spesifikk paraneoplastisk dermatose. Særleg ved hematologiske tilstandar ser kløe ut til å vere vanleg. Det syns ikkje nødvendig med full malignitetsutredning ved kløe som einaste symptom, men etter å ha utelukka andre, vanlege årsaker til kløe, kan ein vurdere å gå vidare med supplerande testing og eventuelt hudbiopsi.

Kjelder

1. Savin JA. How should we define itching? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998 Aug;39(2 Pt 1):268-9. PubMed PMID: 9704840. Epub 1998/08/15. eng.
2. Dalgard F, Svensson A, Holm JO, Sundby J. Self-reported skin morbidity in Oslo. Associations with sociodemographic factors among adults in a cross-sectional study. *The British journal of dermatology*. 2004 Aug;151(2):452-7. PubMed PMID: 15327554. Epub 2004/08/26. eng.
3. Stander S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta dermato-venereologica*. 2007;87(4):291-4. PubMed PMID: 17598029. Epub 2007/06/29. eng.
4. Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Itch and pain in adolescents are associated with suicidal ideation: a population-based cross-sectional study. *Acta dermato-venereologica*. 2012 Sep;92(5):543-6. PubMed PMID: 22068440. Epub 2011/11/10. eng.
5. Dalgard F, Svensson A, Sundby J, Dalgard OS. Self-reported skin morbidity and mental health. A population survey among adults in a Norwegian city. *The British journal of dermatology*. 2005 Jul;153(1):145-9. PubMed PMID: 16029340. Epub 2005/07/21. eng.
6. 2007-tallene: Én av tre får kreft i løpet av livet [Internet]. Kreftregisteret; [cited 2013 September 4]. Available from: <http://kreftregisteret.no/no/Generelt/Nyheter/2007-tallene-En-av-tre-far-kreft-i-lopet-av-livet/>.
7. Misery L, Ständer S. *Pruritus*. London: Springer London; 2010.
8. Malignt melanom. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
9. Newton Bishop J. Lentigos, Melanocytic Naevi and Melanoma. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, CEM G, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 3. 8 ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 1-57.
10. du Vivier AW, Williams HC, Brett JV, Higgins EM. How do malignant melanomas present and does this correlate with the seven-point check-list? *Clin Exp Dermatol*. 1991 Sep;16(5):344-7. PubMed PMID: 1794186. Epub 1991/09/01. eng.
11. Milton GW. Clinical diagnosis of malignant melanoma. *The British journal of surgery*. 1968 Oct;55(10):755-7. PubMed PMID: 5681032. Epub 1968/10/01. eng.
12. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2012;5(8):739-53.
13. Basalcellekarsinom. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
14. Quinn A, Perkins W. Non-Melanoma Skin Cancer and Other Epidermal Skin Tumors. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 3. 8 ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 52.1-48.

15. Mills Kc KSGFAN, et al. Itch and pain in nonmelanoma skin cancer: Pain as an important feature of cutaneous squamous cell carcinoma. *Archives of Dermatology*. 2012;148(12):1422-3.
16. Benedet JL, Miller DM, Ehlen TG, Bertrand MA. Basal cell carcinoma of the vulva: clinical features and treatment results in 28 patients. *Obstetrics and gynecology*. 1997;90(5):765-8.
17. de Giorgi V, Salvini C, Massi D, Raspollini MR, Carli P. Vulvar basal cell carcinoma: retrospective study and review of literature. *Gynecologic Oncology*. 2005 4//;97(1):192-4.
18. Spinocellulær cancer. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
19. Cox N, Coulson I. Systemic Disease and the Skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 3. 8 ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 62.1-113.
20. Alcaraz I, Cerroni L, RÃfÂ¼tten A, Kutzner H, Requena L. Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *The American journal of dermatopathology*. 2012;34(4):347-93.
21. Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;33(2):161-82.
22. De Giorgi V, Grazzini M, Alfaioli B, Savarese I, Corciova SA, Guerriero G, et al. Cutaneous manifestations of breast carcinoma. *Dermatologic Therapy*. 2010;23(6):581-9.
23. Lungekreft. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
24. Molina Garrido MJ, Guillen Ponce C, Soto Martinez JL, Martinez YSC, Carrato Mena A. Cutaneous metastases of lung cancer. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2006 May;8(5):330-3. PubMed PMID: 16760007. Epub 2006/06/09. eng.
25. Mollet T, Garcia C, Koester G. Skin metastases from lung cancer. *Dermatology online journal*. 2009;15(5):1-.
26. Reed KB, Cook-Norris RH, Brewer JD. The cutaneous manifestations of metastatic malignant melanoma. *International journal of dermatology*. 2012;51(3):243-9.
27. Plaza JA, Torres-Cabala C, Evans H, Diwan HA, Suster S, Prieto VG. Cutaneous metastases of malignant melanoma: a clinicopathologic study of 192 cases with emphasis on the morphologic spectrum. *Am J Dermatopathol*. 2010 Apr;32(2):129-36. PubMed PMID: 20010406. Epub 2009/12/17. eng.
28. Kolorektal kreft. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
29. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: A retrospective study of 4020 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993 8//;29(2, Part 1):228-36.
30. Lo Russo G, Accarpio F, Spinelli G, Miele E, Borrini F, Cerbone L, et al. Subcutaneous metastases from colon cancer: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2012;6(1):212. PubMed PMID: doi:10.1186/1752-1947-6-212.
31. Rendi M, Dhar AD. Cutaneous metastasis of rectal adenocarcinoma. *Dermatology Nursing*. 2003;15(2):131-2.

32. Polycythemia Vera. In: Johannessen T, Løge I, editors. Norsk Elektronisk Legehåndbok: NHI.
33. Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2003 Feb;78(2):174-94. PubMed PMID: 12583529. Epub 2003/02/14. eng.
34. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. European journal of clinical investigation. 2010 Sep;40(9):828-34. PubMed PMID: 20597963. Epub 2010/07/06. eng.
35. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. British journal of haematology. 2001 Dec;115(3):619-21. PubMed PMID: 11736946. Epub 2001/12/12. eng.
36. Archer CB, Camp RD, Greaves MW. Polycythaemia vera can present with aquagenic pruritus. Lancet. 1988 Jun 25;1(8600):1451. PubMed PMID: 2898595. Epub 1988/06/25. eng.
37. Reid CD. Pruritus preceding the development of polycythaemia vera. Lancet. 1988 Oct 22;2(8617):964. PubMed PMID: 2902410. Epub 1988/10/22. eng.
38. Jackson N, Burt D, Crocker J, Boughton B. Skin mast cells in polycythaemia vera: relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. The British journal of dermatology. 1987 Jan;116(1):21-9. PubMed PMID: 3814512. Epub 1987/01/01. eng.
39. Gilbert HS, Warner RR, Wasserman LR. A study of histamine in myeloproliferative disease. Blood. 1966 Dec;28(6):795-806. PubMed PMID: 5959473. Epub 1966/12/01. eng.
40. Wang J, Ishii T, Zhang W, Sozer S, Dai Y, Mascarenhas J, et al. Involvement of mast cells by the malignant process in patients with Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms. Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK. 2009 Sep;23(9):1577-86. PubMed PMID: 19387466. Epub 2009/04/24. eng.
41. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Strand JS, Elliott M, Mesa R, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2V617F in polycythemia vera. Cancer. 2006 Feb 1;106(3):631-5. PubMed PMID: 16369984. Epub 2005/12/22. eng.
42. Ishii T, Wang J, Zhang W, Mascarenhas J, Hoffman R, Dai Y, et al. Pivotal role of mast cells in pruritogenesis in patients with myeloproliferative disorders. Blood. 2009 Jun 4;113(23):5942-50. PubMed PMID: 19196660. Epub 2009/02/07. eng.
43. Hodgkins lymfom. In: Johannessen T, Løge I, editors. Norsk Elektronisk Legehåndbok: NHI.
44. Lober CW. Should the patient with generalized pruritus be evaluated for malignancy? Journal of the American Academy of Dermatology. 1988 Aug;19(2 Pt 1):350-2. PubMed PMID: 3049693. Epub 1988/08/01. eng.
45. Goldman B, Koh H. Pruritus and Malignancy. In: Bernhard J, editor. Itch Mechanisms and Management of Pruritus. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 299-319.
46. Rubenstein M, Duvic M. Cutaneous manifestations of Hodgkin's disease. International journal of dermatology. 2006 Mar;45(3):251-6. PubMed PMID: 16533224. Epub 2006/03/15. eng.

47. Mycosis fungoides. In: Johannessen T, Løge I, editors. Norsk Elektronisk Legehåndbok: NHI.
48. Wright A, Wijeratne A, Hung T, Gao W, Whittaker S, Morris S, et al. Prevalence and Severity of Pruritus and Quality of Life in Patients With Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Pain Symptom Manage*. 2012 Aug 20. PubMed PMID: 22917715. Epub 2012/08/25. Eng.
49. Meyer N, Paul C, Misery L. Pruritus in cutaneous T-cell lymphomas: frequent, often severe and difficult to treat. *Acta dermato-venereologica*. 2010;90(1):12-7. PubMed PMID: 20107719. Epub 2010/01/29. eng.
50. Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: A review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012 10//;67(4):760-8.
51. Akutt lymfoblastisk leukemi. In: Johannessen T, Løge I, editors. Norsk Elektronisk Legehåndbok: NHI.
52. Kronisk lymfatisk leukemi. In: Johannessen T, Løge I, editors. Norsk Elektronisk Legehåndbok: NHI.
53. Kronisk myelogen leukemi. In: Johannessen T, Løge I, editors. Norsk Elektronisk Legehåndbok: NHI.
54. Weisshaar E, Dalgard F. Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. *Acta dermato-venereologica*. 2009;89(4):339-50.
55. Myelomatose. In: Johannessen T, Løge I, editors. Norsk Elektronisk Legehåndbok: NHI.
56. Erskine JG, Rowan RM, Alexander JO, Sekoni GA. Pruritus as a presentation of myelomatosis. *British medical journal*. 1977 Mar 12;1(6062):687-8. PubMed PMID: 843873. Pubmed Central PMCID: PMC1605579. Epub 1977/03/12. eng.
57. Lee A. Skin manifestations of systemic disease. *Australian family physician*. 2009 Jul;38(7):498-505. PubMed PMID: 19575068. Epub 2009/07/04. eng.
58. Ward JR, Bernhard JD. Willan's itch and other causes of pruritus in the elderly. *International journal of dermatology*. 2005 Apr;44(4):267-73. PubMed PMID: 15811075. Epub 2005/04/07. eng.
59. Yosipovitch G. Chronic pruritus: a paraneoplastic sign. *Dermatologic Therapy*. 2010;23(6):590-6.
60. Zappasodi P, Forno C, Corso A, Lazzarino M. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes in hematologic malignancies. *International journal of dermatology*. 2006;45(1):14-22.
61. Dermatomyositt. In: Johannessen T, Løge I, editors. Norsk Elektronisk Legehåndbok: NHI.
62. Goodfield M, Jones S, Veale D. The 'Connective Tissue Diseases'. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 3. 8 ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 51.1-.138.
63. Shirani Z, Kucenic MJ, Carroll CL, Fleischer AB, Feldman SR, Yosipovitch G, et al. Pruritus in adult dermatomyositis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2004;29(3):273-6.
64. Kovacs SO, Kovacs SC. Dermatomyositis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998 12//;39(6):899-922.

65. Boyd AS, Neldner KH, Menter A. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992 May;26(5 Pt 1):757-62. PubMed PMID: 1583177. Epub 1992/05/01. eng.
66. Dermatitis herpetiformis. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
67. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, The Italian Group for Cutaneous I. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(6):633-8.
68. Lewis NR, Logan RFA, Hubbard RB, West J. No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;27(11):1140-7.
69. Judge M, McLean W, Munro C. Disorders of Keratinization. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 2. 7 ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. p. 34.1-111.
70. Cassarino DS. *Acanthosis nigricans* London: BMJ Publishing Group; [updated 21.05.2013; cited 2013 28.08]. Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/424/basics/epidemiology.html>.
71. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;31(1):1-19.
72. Calonje E. Tumours of the Skin Appendages. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 3. 8 ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 53.1-44.
73. Jamali FR, Ricci Jr A, Deckers PJ. PAGET'S DISEASE OF THE NIPPLE-AREOLA COMPLEX. *Surgical Clinics of North America*. 1996 4/1/;76(2):365-81.
74. Wojnarowska F, Venning V. Immunobullous Diseases. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 2. 8 ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 40.1-62.
75. Meyerle JH, Anhalt GJ. Pemphigus [Internet]. London: BMJ Publishing Group; [updated 21.05.2013; cited 2013 28.08]. Available from: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/424/diagnosis/history-and-examination.html>.
76. Fukumoto T, Shiroyama Y, Niizeki H, Kobayashi N, Asada H, Ishii N, et al. Paraneoplastic pemphigus presenting as erythrodermic lichenoid dermatitis with concomitant features of pemphigus foliaceus. *The Journal of dermatology*. 2007 Sep;34(9):645-9. PubMed PMID: 17727368. Epub 2007/08/31. eng.
77. Nikolskaia OV, Noursari CH, Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus in association with Castleman's disease. *British Journal of Dermatology*. 2003;149(6):1143-51.
78. Mehregan DR, Oursler JR, Leiferman KM, Muller SA, Anhalt GJ, Peters MS. Paraneoplastic pemphigus: a subset of patients with pemphigus and neoplasia. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1993;20(3):203-10.
79. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *American journal of clinical dermatology*. 2012;13(3):191-211.
80. Cox N, Jorizzo J, Bourke J, Savage C. Vasculitis, Neutrophilic Dermatoses and Related Disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 3. 8 ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 50.1-95.

81. Brennan JA. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet). *Australasian journal of dermatology*. 1969;10(3):186-7.
82. Gunawardena DA, Gunawardena KA, Ratnayaka RM, Vasanathan NS. The clinical spectrum of Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis)-a report of eighteen cases. *British journal of dermatology*. 1975;92(4):363-73.
83. Brystkreft. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
84. Peterson K, Forsyth P, Posner J. Paraneoplastic sensorimotor neuropathy associated with breast cancer. *J Neuro-Oncol*. 1994 1994/06/01;21(2):159-70. English.
85. Cormia FE. PRuritus, an uncommon but important symptom of systemic carcinoma. *Archives of Dermatology*. 1965;92(1):36-9.
86. Prostatakreft. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
87. Hong MK, Kong J, Namdarian B, Longano A, Grummet J, Hovens CM, et al. Paraneoplastic syndromes in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2010 12//print;7(12):681-92.
88. Ventrikkeltkreft. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
89. Paul R, Paul R, Jansen CT. Itch and malignancy prognosis in generalized pruritus: A 6-year follow-up of 125 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1987 6//;16(6):1179-82.
90. Hjernesvulst hos voksne. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
91. Andreev VC, Petkov I. Skin manifestations associated with tumours of the brain. *British Journal of Dermatology*. 1975;92(6):675-8.
92. Kreftstatistikk [Internet]. Kreftregisteret; [cited 2013 September 2]. Available from: <http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>.
93. Hepatocellulært karsinom. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
94. Kolangiokarsinom. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
95. Levermetastaser. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
96. Kremer A, Beuers U, Oude-Elferink RPJ, Pusch T. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs*. 2008;68(15):2163-82.
97. Analkreft. In: Johannessen T, Løge I, editors. *Norsk Elektronisk Legehåndbok*: NHI.
98. Zuccati G, Lotti T, Mastrolorenzo A, Rapaccini A, Tiradritti L. Pruritus ani. *Dermatol Ther*. 2005 Jul-Aug;18(4):355-62. PubMed PMID: 16297009. Epub 2005/11/22. eng.
99. Daniel G, Longo W, Vernava A, Jr. Pruritus ani. *Dis Colon Rectum*. 1994 1994/07/01;37(7):670-4. English.
100. Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancies: An Overview. *Dermatologic Clinics*. 2008 1//;26(1):1-15.
101. Bergasa NV. The Itch of Liver Disease. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2011 6//;30(2):93-8.